

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU 268 831

K PATENTU

(21) PV 3893-87 L
(22) Přihlášeno 28 05 87
(30) Právo přednosti od 30 05 86 DE
(P 36 18 217.6)

(40) Zveřejněno 14 08 89
(45) Vydáno 02 01 91

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁴
C 11 D 3/37
A 61 K 9/08
A 61 K 31/545

(72) Autor vynálezu SCHWABE KÁRL-DETLEF dr., FRANKFURT AM MAIN (DE)

(73) Majitel patentu HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT, FRANKFURT AM
MAIN (DE)

(54) Způsob výroby kapalných farmaceutických
přípravků

(57) Popisuje se způsob výroby kapalných farmaceutických přípravků na bázi derivátů cefalosporinu nebo penicilinu, který spočívá v tom, že se derivát cefalosporinu nebo penicilinu rozpustí ve vodě v přítomnosti 0,00001 až 0,01 % hmotnostního blokovaného polymeru ethylenoxidu a propylenoxidu s průměrnou molekulovou hmotností 1600 až 2200 a s obsahem 5 až 15 % hmotnostních ethylenoxidu a 85 až 95 % hmotnostních propylenoxidu v molekule kopolymeru, vztaženo na celkovou hmotnost kapalného farmaceutického přípravku.

Předložený vynález se týká způsobu výroby kapalných farmaceutických přípravků na bázi derivátů cefalosporinu nebo penicilinu.

Kapalné farmaceutické přípravky, které mají sklon k tvorbě pěny, a které se aplikují parenterálně, lze připravovat jen velmi obtížně a za časových ztrát a stejně obtížně a za časových ztrát lze tyto přípravky poté plnit. Také příprava vlastní aplikace je spojena s časovou ztrátou, vzhledem k tomu, že se musí vyčkat až do okamžiku rozrušení pěny. Injekční roztok, který je na svém povrchu pokryt pěnou, není možno aplikovat.

Běžné prostředky proti pění pro orálně aplikované farmaceutické přípravky, jako je silikonový olej nebo oktanol, jsou z toxikologických důvodů jako přísady pro parenterálně používané přípravky problematické. Kromě toho mohou tyto přísady způsobovat v injekčních roztocích zákal. V literatuře (Blažej a další, Tenzidy 1977, str. 92) je uvedena zmínka o použití kopolymerů ethylenoxidu s propylenoxidem jako odpěňovacích přípravků v různých oblastech a také ve farmacii. Jedná se však o zcela obecný údaj bez jakéhokoli dalšího upřesnění.

S překvapením bylo nyní zjištěno, že při použití blokového polymeru ethylenoxidu a propylenoxidu s průměrnou molekulovou hmotností 1600 až 2200 a s obsahem 5 až 15 % ethylenoxidu a 85 až 95 % hmotnostních propylenoxidu v molekule kopolymeru, lze dosáhnout rychlého zániku pěny při přípravě přípravků na bázi derivátů cefalosporinu a penicilinu.

Předmětem předloženého vynálezu je tudíž způsob výroby kapalných farmaceutických přípravků na bázi derivátů cefalosporinu nebo penicilinu, který spočívá v tom, že se derivát cefalosporinu nebo penicilinu rozpustí ve vodě v přítomnosti 0,00001 až 0,01 % hmotnostního blokového polymeru ethylenoxidu a propylenoxidu s průměrnou molekulovou hmotností 1600 až 2200 a s obsahem 5 až 15 % hmotnostních ethylenoxidu a 85 až 95 % hmotnostních propylenoxidu v molekule kopolymeru, vztaženo na celkovou hmotnost kapalného farmaceutického přípravku.

Jako blokový kopolymer ethylenoxidu a propylenoxidu je zvláště výhodný polyethylen-polypropylenglykol 1800, který se v další části označuje také jako PPG 1800.

Zvláště výhodně se postupem podle vynálezu připravují parenterálně aplikovatelné farmaceutické přípravky na bázi derivátů cefalosporinu nebo penicilinu. Samozřejmou podmínkou je, že uvedená léčiva musí být kompatibilní s používanými blokovými polymery ethylenoxidu a propylenoxidu. Vhodnými deriváty cefalosporinu je například Cefpirom (HR 810) a vhodným derivátem penicilinu je například prokain-benzylpenicilin.

Kromě uvedeného postupu přípravy kapalných farmaceutických přípravků, který je předmětem předloženého vynálezu, lze požadovaného snížení pěnivosti při přípravě kapalných farmaceutických přípravků na bázi derivátů cefalosporinu nebo penicilinu dosáhnout alternativně také tak, že se blokový polymer ethylenoxidu a propylenoxidu charakterizovaný shora nanese na pevnou účinnou látku nebo se účinná látka polymerem impregnuje.

Vynález blíže objasňují následující příklady, které však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuji.

P ř í k l a d 1

Přípravek pro injekční účely obsahující 1,23 g sulfátu Cefpiromu (HR 810) a 0,22 g bezvodého uhličitanu sodného vytvoří po rozpuštění v 10 ml vody pěnu, která zůstane bez změny minimálně 5 minut.

Použije-li se k rozpuštění místo 10 ml vody stejného množství vody, ke kterému se v průběhu rozpouštění 1,23 g sulfátu Cefpiromu (HR 810) přidá 0,0005 % hmotnostního,

tj. 0,006 g polyethylen-polypropylenglykolu 1800, pak pěna zmizí prakticky ihned po rozpuštění.

Stejného účinku lze dosáhnout, jestliže se přibližně ekvivalentní množství PPG 1800 nanese na jednotlivé nebo všechny pevné složky směsi, například vysrážením v přítomnosti PPG 1800, přidáním PPG 1800 k promývacímu roztoku vysrážených pevných látek, nastříkáním roztoku PPG 1800 na pevné látky a následujícím vysušením.

Kromě toho lze protipěnového účinku PPG 1800 dosáhnout impregnací primárních obalových prostředků (například injekčních lahvíček nebo/a zátek injekčních lahvíček) pomocí PPG 1800.

P ř í k l a d 2

Suspence prokain-benzylpenicilinu obsahující 300 000 m.j./ml se dá vzhledem k silnému pění plnit jen velmi obtížně. Suspence, která v důsledku pěny nabude na svém objemu, se již nedá naplnit do injekčních lahví, které jsou určeny k primárnímu balení. Již 0,001 % (% hmotnostní) přídavek PPG 1800 působí proti tvorbě pěny, jak je patrné z následující tabulky:

T a b u l k a

suspenze	Hustota [g/ml]	
	2 minuty po suspendování	60 minut po suspendování
bez PPG 1800	1,012	1,00
s přídavkem 0,001 % PPG 1800	1,041	1,055
s přídavkem 0,01 % PPG 1800	1,053	1,058

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby kapalných farmaceutických přípravků na bázi derivátů cefalosporinu nebo penicilinu, vyznačující se tím, že se derivát cefalosporinu nebo penicilinu rozpustí ve vodě v přítomnosti 0,00001 až 0,01 % hmotnostního blokového polymeru ethylenoxidu a propylenoxidu s průměrnou molekulovou hmotností 1600 až 2200 a s obsahem 5 až 15 % hmotnostních ethylenoxidu a 85 až 95 % hmotnostních propylenoxidu v molekule kopolymeru, vztaženo na celkovou hmotnost kapalného farmaceutického přípravku.